

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

El propósito de este instructivo es detallar los pasos a seguir para realizar la solicitud de Registro Sanitario de Productos Biológicos tipo ADN recombinante, anticuerpos monoclonales y terapéuticos, Categoría A2; a través del Sistema Venezolano de Registro Control de Medicamentos y Evaluación de Productos Sanitarios, SIVERC.

NOTA: asegúrese de contar con toda la información solicitada y documentación a adjuntar según el tipo de trámite, antes de crear una nueva solicitud, recuerde que usted sólo dispone de 20 días para completar la misma y enviarla, de lo contrario el sistema la eliminará automáticamente. De igual modo, el sistema no le permitirá enviar una solicitud incompleta.

Información General

1. Cree una solicitud de este tipo de trámite para cada Producto ADN recombinante, anticuerpo monoclonal o terapéutico a registrar. Podrá crear dos solicitudes por tipo de trámite simultáneamente; sólo cuando las mismas hayan sido completadas y enviadas, podrá crear una nueva solicitud para este tipo de trámite.
2. Algunos de los campos que debe completar, permiten desplegar catálogos en los que debe seleccionar una opción. En caso de que la opción que desea no se encuentre en el listado correspondiente, deberá informarlo inmediatamente para que se proceda a tomar las acciones pertinentes.
3. Todos los documentos que se solicitan en el trámite, deben encontrarse en formato pdf para ser cargados. Usted dispone de una capacidad máxima de 300MB para cargar el total de documentos correspondientes a este trámite.

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

4. Las imágenes solicitadas en el trámite pueden encontrarse en formato .jpg /.png / .pdf. El sistema sólo le permitirá adjuntar 5 imágenes por trámite, cada una con un peso igual o inferior a 250KB.
5. Realice el pago de acuerdo al régimen tarifario publicado en Gaceta Oficial vigente. Recuerde que su pago sólo tendrá una validez de 180 días continuos, por lo que debe tomar las provisiones correspondientes. Al generar el trámite, deberá cargar en el sistema la factura emitida por el INHRR o en su defecto la proforma solicitada por usted vía correo.
6. Las carpetas que conforman el expediente físico, deberán identificarse con los colores correspondientes a saber:
 - **Rojo:** información legal.
 - **Azul:** información químico – farmacéutica.
7. Enumere las carpetas a presentar, comenzando por la carpeta correspondiente a la información legal (carpeta N° 1), seguida por la(s) correspondiente(s) a la información químico-farmacéutica.
8. **La información preclínica y clínica debe suministrarse en CD obligatoriamente,** el cual quedará como respaldo una vez aprobado el registro sanitario del producto.
9. Al momento de presentar el expediente en físico, recuerde que el mismo debe contener:

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

- Formulario del trámite, impreso a partir del sistema; el cual deberá ubicar en la carpeta número 1 (correspondiente a la información legal).
- Copia del formulario del trámite, el cual le devolverán firmado y sellado en señal de recepción.
- Comprobante de pago (factura emitida por el INHRR).
- CD con toda la información preclínica y clínica correspondiente al trámite.
- Documentos requeridos en el trámite (vea también anexo 1 al final de este documento):
 - ~ Información Legal: todos los recaudos cargados en el trámite.
 - ~ Información Químico-Farmacéutica: los recaudos indicados en Anexo 1.

10. Organice las muestras de acuerdo a lo establecido en el Instructivo de Muestras correspondiente a este tipo de trámite; para su entrega conjuntamente con la presentación del expediente físico.

Definiciones

Producto Nuevo A₂: producto biológico cuyo principio activo o combinación de principios activos ya se encuentran registrados en el país, pero la solicitud corresponde a un laboratorio fabricante diferente al del producto aprobado.

Producto Recombinante: Aquellos productos obtenidos mediante la aplicación de la tecnología del ADN recombinante, como por ejemplo interferones, interleuquinas, insulina, entre otros.

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

Anticuerpos Monoclonales: Población de moléculas de anticuerpos, que consecuentemente, poseen la misma especificidad, diseñados contra un antígeno en particular, mediante manipulación celular y/o técnicas de Ingeniería Genética.

Producto Terapéutico: Aquellos cuyo principio activo es obtenido mediante procesos biotecnológicos que no implican manipulación genética; como por ejemplo, obtención de enzimas mediante cultivo de *E.coli*.

Fabricante Envasador: también conocido como acondicionador, se refiere al laboratorio encargado del proceso de: etiquetado del envase primario y/o empaque del producto final; así como colocación de etiqueta autoadhesiva. **No se incluyen en esta clasificación los laboratorios encargados del llenado; éstos serán considerados como fabricantes de principio activo, producto intermedio o producto final, según el caso.**

Creación de la Solicitud

1) Información General del Producto:

- **Nombre del Producto:** indique el nombre sugerido o marca del producto a registrar, seguido de la concentración y forma farmacéutica. Tome en cuenta las consideraciones establecidas en la Norma para el Registro, Liberación de Lotes y Control de los Productos Biológicos.
- **Tipo de Producto:** haga clic en el buscador y seleccione entre las opciones disponibles, el tipo de producto a registrar.
- **Forma Farmacéutica:** haga clic en el buscador y seleccione entre las opciones disponibles, el tipo de forma farmacéutica.

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

- **Vía de Administración:** haga clic en el buscador y seleccione entre las opciones disponibles, la vía de administración del producto.
- **Concentración:** indique la concentración a la que corresponde la presentación del producto que desea registrar.
- **Procedencia:** seleccione entre las opciones si se trata de un producto Nacional o Extranjero.
- **Fecha estimada de comercialización:** indique la fecha en que espera iniciar la comercialización del producto objeto de la solicitud.
- **Comentarios:** indique cualquier información adicional que considere pertinente relacionada con la solicitud.
- **FÓRMULA:** haga clic en la pestaña y se desplegará una nueva pantalla en la que debe completar los siguientes datos:
 - **Ingrediente:** haga clic en el buscador y seleccione entre las opciones disponibles, el ingrediente que desea introducir en la fórmula cuali-cuantitativa del producto.
 - **Tipo:** seleccione entre las opciones disponibles la categoría del ingrediente, dentro de la fórmula del producto (Ej. Si se trata de un activo o de un excipiente).
 - **Cantidad:** indique en números la cantidad del ingrediente dentro de la fórmula y su unidad de medida (Ej. 25 g/l, 500 moles, 250 UI, entre otros).
 - **Rango:** haga clic en el buscador y seleccione entre las opciones disponibles, el rango que debe cumplir el ingrediente dentro de la fórmula (Ej. No más de, c.s.p., entre otros). Si no aplica, seleccione dicha opción en el catálogo correspondiente.

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

Presione "**Guardar datos**" y proceda a introducir los datos para un nuevo ingrediente. Cuando termine de cargar todos los ingredientes de la fórmula presione "**Regresar**".

- **SIS. ENVASE / CIERRE:** haga clic en la pestaña y se desplegará una nueva pantalla en donde podrá describir el sistema envase-cierre del producto objeto de la solicitud.

En este campo usted podrá describir hasta 5 presentaciones del producto, que correspondan a un mismo sistema envase-cierre (por ejemplo presentación por 5ml, 10ml, 20ml, 50ml y 100ml). De igual manera, podrá registrar hasta 4 sistemas envase-cierre para cada una de estas presentaciones (por ejemplo los casos en los que el producto debe mezclarse con un segundo frasco antes de su administración o uso; o para describir el sistema envase-cierre del solvente que acompaña al producto).

NOTA: para productos biológicos, sólo se aceptarán en una misma solicitud de registro aquellas presentaciones que correspondan al mismo Sistema Envase-Cierre; en caso contrario debe introducir solicitudes de registro diferentes por cada tipo de sistema envase-cierre.

- **Envase primario:** seleccione entre las opciones disponibles el tipo de envase primario (Ej. Ampolla, blíster, etc.).
- **Material Envase Primario:** seleccione entre las opciones disponibles el tipo de material a que corresponde. (Ej. Vidrio, anime, cartón, etc.). Si no aplica, seleccione dicha opción en el catálogo correspondiente.

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

- **Cierre:** describa el tipo de cierre correspondiente al envase primario (Ej. tapón, sello de seguridad, entre otros.). Si no incluye, coloque "No aplica".
- **Accesorios:** describa el o los accesorios que acompañan al producto. (Ej. Kit de reconstitución, aguja, inyectora, medidas dispensadoras, entre otros). Si no incluye coloque "No aplica".
- **Envase secundario:** seleccione entre las opciones disponibles el tipo de envase secundario. Si no aplica, seleccione dicha opción en el catálogo correspondiente.
- **Contenido Neto:** indique el contenido neto correspondiente a la presentación comercial.
- **Descripción de la Presentación:** haga una breve descripción de la presentación comercial, incluyendo los componentes que le acompañan.
- **Código de barras:** indique el código de barras correspondiente a la presentación del producto.

Si desea introducir información correspondiente a otro sistema envase-cierre, por ejemplo los casos en los que el producto debe mezclarse con un segundo frasco antes de su administración o uso, presione la pestaña "*Segundo Sistema Envase-Cierre*", realice todos los pasos nuevamente y presione "**Guardar datos**".

Al finalizar presione "**Guardar datos**" y luego presione "**Regresar**".

- **VALIDEZ:** haga clic en la pestaña y se desplegará una nueva pantalla en la que observará diferentes opciones: producto final, producto reconstituido, producto diluido y producto en uso. En cada caso y según aplique, complete la información que se solicita:

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

Para Producto Final:

- **Periodo de validez propuesto:** seleccione entre las opciones disponibles el periodo de validez propuesto para el producto objeto de la solicitud (Ej. 18 meses, 24 meses, etc.).
- **Condiciones de almacenamiento propuestas:** seleccione entre las opciones disponibles, las condiciones de temperatura a la que debe almacenarse el producto objeto de la solicitud.

Para el resto de las opciones: Seleccione la pestaña correspondiente según aplique y complete la información que se le solicita.

- **Periodo de validez propuesto:** indique el periodo de validez propuesto según el caso (Ej. horas, días, meses, etc.).
- **Condiciones de almacenamiento propuestas:** seleccione entre las opciones disponibles, las condiciones de temperatura ideales según el periodo de validez indicado previamente.

Al finalizar, presione "**Guardar datos**" y luego presione "**Regresar**".

- **MUESTRAS:** haga clic en la pestaña y se desplegará una nueva pantalla en la que debe completar los siguientes datos:
 - **Cantidad:** indique la cantidad de muestras que enviará conjuntamente con la solicitud, de acuerdo al instructivo de muestras correspondiente al trámite.
 - **Descripción de las muestras:** describa la presentación comercial de las muestras a enviar en conjunto con la solicitud, su sistema envase-cierre,

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

empaquete secundario y componentes que le acompañan. Así mismo debe incluir la descripción correspondiente al solvente, en caso de que aplique.

- **Condiciones de almacenamiento de las muestras:** haga clic en el buscador y seleccione entre las opciones disponibles, las condiciones de temperatura a la que deben almacenarse las muestras.
- **Numero de Lote:** indique el número de lote al que corresponden las muestras a remitir.
- **Fecha Fabricación:** indique la fecha de manufactura de las muestras a remitir.
- **Fecha Vencimiento:** indique la fecha de expiración de las muestras a remitir.

Presione "**Guardar datos**" y luego presione "**Regresar**".

- **IMÁGENES:** haga clic en la pestaña y se desplegará una nueva pantalla en la que podrá cargar imágenes reales del producto objeto de la solicitud. Preferiblemente incluya imágenes que permitan evidenciar las características y componentes de la presentación comercial y sistema envase-cierre.

Para ello, haga clic en "**Examinar**" seleccione la imagen a cargar y luego presione "**carga archivo**". Repita el procedimiento tantas veces como sea necesario y al finalizar la carga de imágenes, presione "**Regresar**".

- **FICHA TÉCNICA:** haga clic en la pestaña y se desplegará una nueva pantalla en la que podrá incluir en los campos de texto la información solicitada: condiciones de

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

uso, restricciones de uso y propiedades farmacológicas. Estos campos le permiten "copiar y pegar".

Recuerde "**guardar datos**" cada vez que haya hecho cambios en los formularios, de lo contrario se perderá la información introducida.

2) Información General del Trámite:

- **Información del Pago:** haga clic en la pestaña y se desplegará una nueva pantalla en la que debe completar los siguientes datos:
 - **Banco:** haga clic en el buscador y seleccione entre las opciones disponibles, la entidad bancaria en la que realizó el pago correspondiente.
 - **Numero de comprobante:** indique el número correspondiente a la factura emitida por el INHRR o en su defecto, la proforma solicitada vía correo.
 - **Fecha del pago:** indique la fecha correspondiente a la factura emitida por el INHRR o en su defecto, de la proforma solicitada vía correo.
 - **Valor del Pago:** Seleccione el valor correspondiente según el caso: General o Convenio Binacional.
 - **PDF Copia del recibo:** haga clic en "**examinar**", seleccione el archivo pdf que contiene la copia del comprobante de pago y luego presione "**Guardar datos**".
 - **Observaciones:** indique cualquier información adicional relacionada con el pago realizado.

Al finalizar presione "**Regresar**".

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

- **Información de Empresas / Personas involucradas:** haga clic en cada pestaña a fin de introducir la información que se le solicita.
 - **Propietario:**
 - ~ **Procedencia:** seleccione entre las opciones disponibles si es nacional o extranjero.
 - ~ **Número de RIF o Código de empresa:** seleccione entre las opciones disponibles el RIF o código correspondiente a la empresa. Automáticamente aparecerá la información correspondiente al resto de los campos.
Si no se encuentra en la base de datos, introduzca los datos manualmente.
Presione "**Guardar datos**" y regresará a la pantalla principal.
 - **Fabricante principio activo / producto final / envasador:**
 - ~ **Procedencia:** seleccione entre las opciones disponibles si es nacional o extranjero.
 - ~ **Número de RIF o Código de empresa:** seleccione entre las opciones disponibles el RIF o código correspondiente a la empresa. Automáticamente aparecerá la información correspondiente al resto de los campos.
Si no se encuentra en la base de datos, introduzca los datos manualmente.
 - ~ Pestaña "**Dirección de Origen Nacional**" / "**Dirección de Origen Extranjero**": En caso de empresas que no se encuentren en la base

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

de datos, complete la información que se le solicita. Para empresas presentes en la base de datos, esta información ya estará cargada.

- ~ Pestaña "**Información del Regente**": En caso de empresas que no se encuentren en la base de datos, complete la información que se le solicita. Si el regente ya se encuentra en la base de datos podrá seleccionarlo en el ítem "número de documento", en caso contrario deberá ingresar los datos manualmente.

Para empresas presentes en la base de datos, esta información ya estará cargada.

- ~ Pestaña "**Información sobre Fabricación**": especifique las actividades de fabricación para las cuales se encuentra facultada la empresa.

Presione "**Guardar datos**" y regresará a la pantalla principal.

NOTA: *se acepta un máximo de dos laboratorios (fabricantes de principio activo o fabricantes de producto final) involucrados en el proceso, siempre y cuando se demuestre que el origen y calidad del principio activo o del producto final, se mantiene. Sin embargo, casos particulares pueden someterse a consideración de la División de Control Nacional de Productos Biológicos.*

- **Representante / Almacenador:**

- ~ **Número de RIF:** seleccione entre las opciones disponibles el RIF o código correspondiente a la empresa. Automáticamente aparecerá la información correspondiente al resto de los campos.

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

Si no se encuentra en la base de datos, introduzca los datos manualmente.

- ~ Pestaña "**Información del Regente**": En caso de empresas que no se encuentren en la base de datos, complete la información que se le solicita. Si el regente ya se encuentra en la base de datos podrá seleccionarlo en el ítem "número de documento", en caso contrario deberá ingresar los datos manualmente.

Para empresas presentes en la base de datos, esta información ya estará cargada.

Presione "**Guardar datos**" y regresará a la pantalla principal.

- **Documentos Requeridos**: haga clic en la pestaña y se desplegará una nueva pantalla, en la que debe cargar los documentos que se le solicitan. Para ello:
 - En la parte superior de la pantalla, seleccione la "Categoría de Documentos".
 - Ubíquese en el renglón del documento que desea cargar y luego, en la parte superior de la pantalla, presione la pestaña "**Examinar**".
 - Seleccione el archivo y luego presione "**Carga archivo**".
 - Espere hasta observar el aviso de "*carga exitosa*". Luego presione "**ENTER**".
 - Realice estos pasos para cada renglón de documento. Si lo requiere, podrá cargar más de un documento en cada renglón.

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

- Seleccione una nueva "Categoría de Documentos", en la parte superior de la pantalla.
- Repita los pasos 2 al 5.

NOTA: En caso de que alguno de los documentos solicitados y marcados como obligatorios, no pueda ser incluido en la solicitud por razones de fuerza mayor; adjunte documento con justificación o exposición de motivos correspondiente para su consideración.

Al finalizar la carga de documentos presione "**Regresar**" para volver a la pantalla principal del trámite.

Una vez completado el trámite, presione "**Guardar datos**" y luego "**Regresar**" en la parte superior de la pantalla, para regresar a su bandeja de usuario. Desde aquí usted podrá consultar y enviar su trámite, así como imprimir el formulario correspondiente.

Información Adicional

En cuanto a los Documentos Legales:

TODOS LOS DOCUMENTOS SOLICITADOS A CONTINUACIÓN DEBEN PRESENTARSE EN EL EXPEDIENTE FISICO.

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

Los documentos legales otorgados en idioma extranjero deberán ser traducidos al castellano por intérprete público en Venezuela. Los documentos deben estar debidamente legalizados, notariados o apostillados, según corresponda.

- LE-01 Poder del Patrocinante:** se refiere al poder del Propietario (empresa o persona natural) o del Representante Comercial otorgado al Patrocinante. Debe compulsarse al momento de la entrega de la versión física. Incluya también el poder correspondiente al farmacéutico adjunto, según aplique.
- LE-02 Poder del Representante:** Poder del Propietario (empresa o persona natural) otorgado a un representante comercial. Debe indicar las funciones del representante y debe compulsarse al momento de la entrega de la versión física.
- LE-03 Certificado de Producto Farmacéutico:** Aplica para productos importados.
- LE-04 Listado de Países en los que se encuentra registrado el producto:** debe incluir el número de registro sanitario en el país correspondiente y la fecha en que se otorgó dicho registro, o indicar si aun está en proceso de registro.
- LE-05 Certificado de Libre Venta:** se refiere a documento emitido por la Autoridad Sanitaria correspondiente, certificando la libre comercialización del producto en el país de origen. Aplica para productos importados.
- LE-06 Certificado de Elaboración:** aplica únicamente para productos de origen nacional
- LE-07 Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del Fabricante de principio activo.**
- LE-08 Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante de producto final.**

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

LE-09 Identificación del fabricante de diluyente y certificado de Buenas Prácticas de Manufactura:

LE-010 Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante envasador (acondicionador).

Expedidos por la Autoridad Sanitaria correspondiente. Debe incluir este documento para cada uno de los laboratorios involucrados en la manufactura del producto.

LE-011 Certificado de Instalación y Funcionamiento para la Casa de Representación.

LE-012 Certificado de Instalación y Funcionamiento para el Almacén.

LE-013 Certificado de Instalación y Funcionamiento para el Distribuidor.

Expedidos por la Autoridad Sanitaria correspondiente.

LE-014 Constancia de Condiciones adecuadas de Almacenamiento: emitido por el Farmacéutico Regente del Almacén donde se conservará el producto en el país, para su posterior distribución. Debe especificar las condiciones de almacenamiento en que se conservará el producto y los controles a efectuar para garantizar dichas condiciones.

LE-015 Recomendación de Nombre Genérico: Emitida por una Institución oficial, en el caso de principios activos nuevos o nuevas vías de obtención. Cuando se trata de principios activos ya aprobados, debe remitir la referencia correspondiente.

LE-016 Garantía de Cadena de Frío para el principio activo.

LE-017 Garantía de Cadena de Frío para el producto final.

LE-018 Garantía de Cadena de Frío para el fabricante envasador (acondicionador).

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

LE-019 Garantía de Cadena de Frío para el distribuidor.

Se refiere a carta de compromiso emitida por cada uno de los laboratorios involucrados en el proceso de manufactura del producto donde se expliquen las medidas tomadas a fin de garantizar la cadena de frío del producto desde el sitio de origen y, en cada una de las etapas de distribución en el país. En el caso de que todas las etapas de producción sean efectuadas por un mismo fabricante, se acepta un solo documento que así lo indique, firmado por el Farmacéutico Patrocinante del producto o responsable de casa matriz.

LE-020 Textos de empaque.

LE-021 Textos de etiqueta y etiqueta autoadhesiva.

LE-022 Textos de prospecto.

LE-023 Texto de manual de usuario.

Debe incluir los modelos de los textos propuestos con los que se espera comercializar el producto en el país, según las presentaciones solicitadas; tanto para producto final como para el diluyente que lo acompaña, según aplique. Los textos deben cumplir con lo establecido en la Norma para el Registro, Liberación de Lotes y Control de los Productos Biológicos.

LE-024 Nombre Propuesto para el Producto: adjunte documento indicando el nombre sugerido con el cual espera registrar su producto.

En cuanto a los documentos Químico – Farmacéuticos:

DEBERÁ PRESENTAR EN EL EXPEDIENTE FÍSICO SÓLO LOS DOCUMENTOS INDICADOS EN EL ANEXO 1.

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

- La Información remitida debe estar en Idioma Español. **En el caso de encontrarse en otro idioma, deberá incluir la traducción y la información original.**
- En el caso de productos con más de un principio activo, la información solicitada debe suministrarse para cada uno de ellos de manera individual.

Referente al o los principio(s) activo(s):

- QF1-1 Datos del Organismo responsable de la evaluación y aprobación del Principio activo:** debe especificar los datos de la unidad del laboratorio que se encarga de realizar la evaluación, análisis y autorización de uso del principio activo a ser empleado en la fabricación del producto final.
- QF1-2 Descripción de la clave de lote del principio activo:** Explicación del origen y significado de los números y/o letras que conforman la clave del lote del principio activo.
- QF1-3 Descripción del principio activo:** Resumen que describa las características generales del principio activo y su estructura, así como también, el fundamento del proceso de manufactura.
- QF1-4 Listado de productos fabricados y precauciones de contaminación cruzada:** Debe describir los procedimientos empleados para el control y prevención de la contaminación cruzada; incluyendo referencia a otros productos que se elaboran en esas áreas.
- QF1-5 Listado de materiales utilizados en la producción:** incluya una lista de todos los materiales (equipos y reactivos) empleados durante la obtención, procesamiento y purificación del principio activo.

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

- QF1-6 Declaración de sustancias de origen animal y/o humano empleadas y su fuente de origen:** En caso que sean utilizadas sustancias de origen animal o humano en el proceso productivo del principio activo, debe notificar el tipo de sustancia empleada, su origen y remitir certificado de ausencia de agentes patógenos y adventicios. En caso de no emplear sustancias de este tipo, debe anexar una declaración de No Utilización firmada por el representante del Laboratorio Productor o en su defecto por el Farmacéutico Patrocinante. Adicionalmente, debe incluir al menos un certificado analítico de la materia prima empleada y si dispone, también incluir al menos un certificado de liberación por parte de la ANR del país de origen.
- QF1-7 Caracterización Físico-química:** información correspondiente a la determinación de la composición, propiedades físicas, estructuras: primaria y de alto orden (secundaria, terciaria, cuaternaria) del principio activo y la metodología empleada para la evaluación de dichos parámetros. En el caso de productos con similares de origen natural debe remitir la comparación de la estructura molecular del producto frente al de origen natural.
Para productos Biosimilares, incluya en esta sección el o los estudios de comparabilidad desde el punto de vista de calidad, respecto al innovador.
- QF1-8 Caracterización biológica:** información correspondiente a la actividad biológica del principio activo y los ensayos empleados para la determinación de la misma.
- NOTA:** Tanto para la caracterización físico-química como para la biológica debe indicar el número de lotes evaluados en cada caso.

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

QF1-9 Perfil de impurezas: anexe el perfil de impurezas (relacionadas con el producto y con el proceso productivo) contenidas en el principio activo, así como las especificaciones de calidad respectivas. Indique el número de lotes evaluados.

QF1-10 Descripción de los materiales de partida: descripción del origen y procedimiento de obtención del principio activo incluyendo caracterización, especificaciones y controles de calidad de las fuentes utilizadas dependiendo del tipo de producto:

Recombinantes: anexe información correspondiente al vector de expresión, célula huésped, construcción del gen, sistema de expresión, sistema de bancos de células trabajo y maestro.

NOTA: para mayor información sobre este punto se recomienda consultar las siguientes guías:

-WHO Technical Report Series No. 814 Annex 3: Guidelines for assuring the quality of pharmaceutical and biological products prepared by recombinant DNA technology. World Health Organization.

-Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cell Used for Production of R-DNA Derived Protein Products (Q5B). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

Anticuerpos Monoclonales: Anexar información sobre el proceso de producción del anticuerpo monoclonal (inmunización y obtención del hibridoma), de ser el principio activo obtenido de un anticuerpo monoclonal que posteriormente sigue un proceso de tecnología de ADN recombinante señalar la biblioteca de fragmentos de

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

anticuerpos de donde se obtuvo el mismo y remitir la información indicada en el punto anterior.

Terapéuticos: anexe información correspondiente al medio de cultivo y la obtención del principio activo.

- QF1-11 Descripción del Proceso de Manufactura del Principio Activo:** resuma el procedimiento seguido para la obtención y procesamiento del principio activo, incluyendo los procesos de purificación y estabilización involucrados.
- QF1-12 Flujoograma del Proceso de Manufactura del Principio Activo:** debe remitir un diagrama de flujo donde se indiquen los diferentes pasos de producción y puntos de control en la elaboración del principio activo.
- QF1-13 Descripción de la etapa de reprocesamiento:** según aplique, indique el procedimiento a seguir y criterios a tomar en cuenta en caso de requerirse un reprocesamiento del principio activo.
- QF1-14 Listado de Controles en el Proceso de Manufactura del Principio Activo:** incluya una breve descripción de los controles de calidad realizados durante la manufactura del principio activo.
- QF1-15 Métodos analíticos del principio activo:** Debe remitir los procedimientos operativos correspondientes a los métodos analíticos empleados para el control del principio activo y su referencia oficial o monografía. Cuando se trata de métodos internos desarrollados por el laboratorio, debe remitir la validación de los mismos.
- QF1-16 Especificaciones del principio activo:** debe incluir un listado de las especificaciones correspondientes a los métodos analíticos empleados para el control del principio activo.

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

- QF1-17 Certificado analítico de 3 lotes de principio activo:** incluya los certificados de análisis de al menos tres (3) lotes consecutivos de principio activo. En el caso de que la codificación del lote no permita evidenciar con facilidad que los lotes son consecutivos, debe remitir una carta en la que certifique esa información. Lo mismo aplica en el caso de que no exista la posibilidad de que los lotes sean consecutivos.
- QF1-18 Protocolo de estabilidad para el principio activo:** indique cómo se llevó a cabo el estudio de estabilidad para el principio activo. El estudio debe incluir al menos 3 lotes de principio activo, realizarse en el mismo sistema envase-cierre propuesto y soportar las condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, tiempo) y período de validez propuesto. Así mismo, debe incluir las pruebas a realizar, periodicidad de las mismas y especificaciones.
- QF1-19 Resultados y Conclusiones del estudio de estabilidad:** incluya las tablas en las que se evidencien los resultados analíticos durante todo el periodo de estudio los cuales deben encontrarse debidamente firmados por el responsable del estudio. Anexar conclusiones de los resultados obtenidos. Si dispone de un estudio de estabilidad en condiciones aceleradas y/o de estrés debe incluirlo.
- QF1-20 Periodo de validez del principio activo:** indique el periodo de validez establecido por el fabricante para el principio activo de acuerdo al estudio de estabilidad presentado: temperatura, condiciones de almacenamiento y tiempo.

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

Referente al producto final:

- QF2-1 Datos del Organismo responsable de la evaluación y aprobación del producto final:** Especifique los datos de la unidad del laboratorio encargada de realizar la evaluación y análisis del producto final para su aprobación.
- QF2-2 Descripción de la clave de lote del producto final:** Explicación del origen y significado de los números y/o letras que conforman la clave de lote del producto final.
- QF2-3 Función y Justificación de los Ingredientes empleados en la Formula Cual-Cuantitativa:** indique la formula cuali-cuantitativa del producto expresando las cantidades en el sistema métrico decimal, unidades internacionales o similar según proceda, por unidad posológica. Incluya la función y justificación de cada de uno de los ingredientes dentro de la formulación. Debe estar avalada por el Farmacéutico Patrocinante.
- QF2-4 Fórmula Cual-Cuantitativa del Diluyente:** Indicar los componentes de la fórmula del diluyente que acompaña al producto y sus cantidades expresadas según el sistema métrico decimal, en unidades internacionales o su similar, cuando proceda.
- QF2-5 Descripción del Proceso de Manufactura del Producto Final:** incluya un resumen del procedimiento seguido para la obtención y procesamiento del producto final.
- QF2-6 Flujograma del Proceso de Manufactura del Producto Final:** debe remitir un diagrama de flujo donde se indiquen los diferentes pasos de producción y puntos de control en la elaboración del producto final.

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

QF2-7 Listado de controles en el proceso de manufactura del producto final:
Remitir una lista y breve descripción de los controles realizados durante la manufactura del producto final.

QF2-8 Perfil de Impurezas del Producto Final: anexar el perfil de impurezas relacionadas con el proceso y el producto y las especificaciones de calidad correspondientes. Indicar cuantos lotes se evaluaron. De ser el perfil de impurezas el mismo del principio activo, remitir la justificación correspondiente.

QF2-9 Métodos analíticos del producto final: incluya los procedimientos operativos correspondientes a los métodos analíticos empleados para el control de calidad del producto final y su referencia oficial o monografía, si se trata de métodos internos desarrollados por el laboratorio, remitir la validación de los mismos.

QF2-10 Especificaciones del producto final: debe incluir un listado de las especificaciones correspondientes a los métodos analíticos empleados para el control de calidad del producto final; así como del diluyente según aplique.

QF2-11 Certificado(s) Analítico(s) y Especificaciones de Excipiente(s)

QF2-12 Certificado(s) Analítico(s) y Especificaciones de Preservativo(s)

QF2-13 Certificado(s) Analítico(s) y Especificaciones de Estabilizantes (s)

QF2-14 Certificado(s) Analítico(s) y Especificaciones de Diluyente:

Incluya al menos un certificado de calidad correspondiente a cada uno de los excipientes, preservativos, estabilizantes y/o diluentes empleados en la formulación del producto final.

NOTA: En caso de utilizar sustancias de origen animal o humano como estabilizantes, debe incluir en este punto toda la información concerniente al archivo

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

maestro de plasma o de la fuente y adicionalmente, remitir certificados emitidos por la ANR correspondiente, de que las mismas se encuentran libres de agentes patógenos y adventicios.

QF2-15 Certificado(s) Analítico(s) de 3 Lotes de Producto Final: incluya los certificados analíticos para 3 lotes consecutivos del producto final, que provengan de lotes diferentes de principio activo e indicar dichos números. En el caso de que la codificación del lote no permita evidenciar con facilidad que los lotes son consecutivos o, que no sea posible cumplir alguna de estas condiciones; debe remitir una exposición de motivo.

QF2-16 Protocolo de Estabilidad para el Producto Final: indique cómo se llevó a cabo el estudio de estabilidad para el producto final. El estudio debe incluir al menos 3 lotes de producto final (que provengan de lotes diferentes de principio activo), realizarse en el mismo sistema envase-cierre propuesto y soportar las condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, tiempo) y período de validez propuesto. Así mismo, debe incluir las pruebas a realizar, periodicidad de las mismas y especificaciones. Incluya además datos del estudio de estabilidad acelerada.

QF2-17 Resultados y Conclusiones del estudio de estabilidad: incluya las tablas en las que se evidencien los resultados analíticos durante todo el periodo de estudio los cuales deben encontrarse debidamente firmados por el responsable del estudio. Anexar resultados bajo condiciones aceleradas y/o de estrés, así como conclusiones de los resultados obtenidos en dichos estudios.

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

QF2-18 Protocolo de estabilidad del diluyente y Resultados: si aplica, incluir la información correspondiente al estudio de estabilidad del diluyente que acompaña al producto final. Anexar resultados y conclusiones.

QF2-19 Protocolo de estabilidad y Resultados para el Producto reconstituido

QF2-20 Protocolo de estabilidad y Resultados para el Producto diluido

QF2-21 Protocolo de estabilidad y Resultados para el Producto en uso

Deberá anexar según aplique, para productos liofilizados o multidosis, el estudio de estabilidad correspondiente. En el caso de productos multidosis, el estudio debe demostrar el tiempo máximo de utilización propuesto así como la eficacia del preservativo.

QF2-22 Periodo de validez para el producto final: indique el periodo de validez propuesto de acuerdo al estudio de estabilidad presentado: temperatura de almacenamiento y tiempo. De igual manera incluya las condiciones especiales de conservación (luego de: reconstituir, diluir o primera apertura).

En cuanto a los documentos Pre-clínicos y Clínicos Generales:

C1-01 Exposición Sumaria: Resumen en el cual se indiquen las razones técnicas, científicas y sanitarias por las cuales el producto constituye un producto biológico y justificar la inclusión de cada uno de los ingredientes activos, aditivos o excipientes.

C1-02 Informe del experto: Químico Farmacéutico

C1-03 Informe del experto: Preclínico

C1-04 Informe del experto: Clínico

Informe detallado del producto, que incluya el informe químico-farmacéutico, preclínico y clínico, realizado por uno o más Expertos. Debe anexarse el Curriculum

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

Vitae del o los expertos que realicen dicho(s) informe(s), así como la bibliografía de los trabajos revisados por cada experto.

En cuanto a los documentos Pre-clínicos:

TODOS LOS DOCUMENTOS SOLICITADOS A CONTINUACIÓN DEBEN SER ENVIADOS EN CD "OBLIGATORIAMENTE". ASEGÚRESE DE QUE LOS DOCUMENTOS PDF SE ENCUENTREN EN FORMATO COPIABLE.
SÓLO DEBE CARGAR EN EL TRÁMITE EL PRIMER REQUISITO.

C2-01 Tabla de contenido (índice de materia): Anexe documento que contenga el índice del material que conforma la información preclínica, remitida en CD y en físico.

C2-02 Estudios de Toxicidad: Dichos estudios deben incluir toxicidad general a dosis única y/o dosis múltiple, Toxicidad Especial (Embriotoxicidad, Mutagenicidad y Carcinogenicidad), Toxicidad Local (estudios de tolerancia local). Cada una de las pruebas realizadas deberá detallar la vía de administración, lapso y régimen de dosificación, número de animales, especies y cepas susceptibles, periodo de observación, condiciones de observación y mantenimiento, signos premortem, cambios en el peso corporal, posibles actividades biológicas observadas, evaluaciones de laboratorios y estudios anatomopatológicos. Los resultados deben incluir gráficas, tablas y evaluaciones estadísticas. Los estudios de toxicidad serán de acuerdo al esquema posológico del producto, a dosis única o dosis múltiple.

C2-03 Inmunogenicidad: Incluir estudios de actividad, protección inmunológica e inmunogenicidad.

C2-04 Farmacocinética: dosis única/dosis múltiple: En el caso de productos de origen sintético o semi-sintético, modificados o nuevos aditivos (adyuvante,

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

preservativos, estabilizantes, excipientes), debe remitir estudios de farmacocinética a dosis única y dosis múltiple.

C2-05 Estudios para los preservativos/excipientes: En el caso que el producto contenga nuevas combinaciones, nuevos preservativos y/o excipientes, debe remitir estudios preclínicos que demuestren su eficacia y seguridad en combinación con los demás ingredientes y principios activos del producto. Podría ser necesario la inclusión de estudios de Toxicidad Embriofetal, Perinatal u otros.

En cuanto a los documentos clínicos:

TODOS LOS DOCUMENTOS SOLICITADOS A CONTINUACIÓN DEBEN SER ENVIADOS EN CD "OBLIGATORIAMENTE". ASEGÚRESE DE QUE LOS DOCUMENTOS PDF SE ENCUENTREN EN FORMATO COPIABLE. SÓLO DEBE CARGAR EN EL TRÁMITE EL PRIMER REQUISITO.

C3-01 Tabla de contenido (índice de materia): Anexe documento que contenga el índice del material que conforma la información clínica, remitida en CD y en físico.

C3-02 Estudios Clínicos: Según el caso deberán enviar, estudios clínicos en los que se evalúe Inmunogenicidad, Eficacia, Seguridad y Farmacocinética. Dichos estudios deben ser realizados en una población representativa del universo para el cual esta indicado el producto, con un diseño metodológico acorde al diseño estadístico empleado y estar publicados en órganos de divulgación científica de reconocida trayectoria, con sus respectivas traducciones. Para productos ADN recombinantes, además, debe remitir estudios de inmunogenicidad, en los que se evalúe el desarrollo de anticuerpos contra la proteína obtenida. *Para productos*

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

Biosimilares, incluya en esta sección los estudios clínicos comparativos respecto al innovador.

ANEXO I

RECAUDOS A CONSIGNAR EN EL EXPEDIENTE FISICO

IDENTIFICADOR	DOCUMENTO
LEGALES	
LE-01	Poder del Patrocinante
LE-02	Poder del Representante
LE-03	Certificado de Producto Farmacéutico
LE-04	Listado de Países en los que se encuentra Registrado el Producto
LE-05	Certificado de Libre Venta
LE-06	Certificado de Elaboración
LE-07	Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura para el Fabricante del Principio Activo
LE-08	Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura para el Fabricante del Producto Final
LE-09	Identificación del Fabricante del Diluyente y Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del mismo
LE-10	Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del Acondicionador
LE-11	Certificado de Instalación y Funcionamiento de la Casa de Representación
LE-12	Certificado de Instalación y Funcionamiento del Almacén
LE-13	Certificado de Instalación y Funcionamiento del Distribuidor
LE-14	Constancia de Condiciones Adecuadas de Almacenamiento
LE-15	Recomendación de Nombre Genérico
LE-16	Garantía de Cadena de Frio del Principio Activo
LE-17	Garantía de Cadena de Frio del Producto Final
LE-18	Garantía de Cadena de Frio del Laboratorio Acondicionador
LE-19	Garantía de Cadena de Frio del Distribuidor
LE-20	Textos de Empaque
LE-21	Textos de Etiqueta y Etiqueta Autoadhesiva

INSTRUCTIVO DEL TRAMITE

REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS ADN RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y TERAPEUTICOS: CATEGORIA A2

LE-22	Texto del Prospecto Interno
LE-23	Texto del Manual de Usuario
LE-24	Nombre Propuesto para el Producto
QUIMICO FARMACEUTICOS	
QF1-07	Caracterización Físico-química
QF1-08	Caracterización Biológica
QF1-16	Especificaciones del principio activo
QF1-17	Certificado analítico de 3 lotes de principio activo
QF1-18	Protocolo de estabilidad para el principio activo
QF1-19	Resultados y Conclusiones del estudio de estabilidad
QF1-20	Periodo de validez para el principio activo
QF2-02	Descripción de la clave de lote del producto final
QF2-06	Flujograma del Proceso de Manufactura del Producto Final
QF2-10	Especificaciones del producto final
QF2-11	Certificado(s) Analítico(s) y Especificaciones de Excipiente(s)
QF2-12	Certificado(s) Analítico(s) y Especificaciones de Conservante(s)
QF2-13	Certificado(s) Analítico(s) y Especificaciones de Estabilizantes (s)
QF2-14	Certificado(s) Analítico(s) y Especificaciones del Diluyente
QF2-15	Certificado(s) Analítico(s) de 3 Lotes de Producto Final
QF2-16	Protocolo de Estabilidad para el Producto Final
QF2-17	Resultados y Conclusiones del estudio de estabilidad
QF2-18	Protocolo de estabilidad y Resultados del Diluyente
QF2-19	Protocolo de estabilidad y Resultados para el Producto reconstituido
QF2-20	Protocolo de estabilidad y Resultados para el Producto diluido
QF2-21	Protocolo de estabilidad y Resultados para el Producto en uso
QF2-22	Periodo de validez para el producto final